

Die anatomische Lokalisation des VEMP-Reflexes im Hirnstamm

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Bettina Luft
geboren am 25. September 1981 in Zwickau

Meiner Familie

1.: Prof. Dr. med. Hubertus Axer, Jena

2.: Prof. Dr. med. Farsin Hamzei, Bad Klosterlausnitz

3.: PD Dr. med. habil. Joachim Böttcher, Gera

Tag der öffentlichen Verteidigung: 03.07.2012

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
bzgl.	bezüglich
ca.	circa
CT	Computertomographie
cCT	cerebrale Computertomographie
DWI	Diffusion weighted imaging (Diffusionsgewichtete Darstellung)
EMG	Elektromyographie
w	Frau / Frauen
Hz	Hertz
Kap.	Kapitel
lat.	lateinisch
m	Mann / Männer
MR(T)	Magnetresonanztomographie
Ncl.	lat. Nucleus
NHL	Normal hearing level
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
o. g.	oben genannt
Pat.	Patient-/ en
SPL	Sound pressure level
Tab.	Tabelle
VEMPs	Vestibulär evozierte myogene Potentiale
w	Frau / Frauen
z. B.	zum Beispiel

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
2	Einleitung	3
2.1.	Anatomie des vestibulären Systems	3
2.1.1.	Hirnstamm-Anatomie des vestibulären Systems.....	7
2.1.1.1.	Topik und zentrale Verbindungen des Vestibulariskerngebietes.....	7
2.1.1.2.	Nervus vestibularis und seine zentralen Verbindungen.....	11
2.1.1.3.	Zentrale Rolle der Vestibulariskerne	11
2.2.	Verwendung der VEMPs	14
3	Zielstellung	16
4	Material und Methoden	17
4.1.	Patientenkollektiv.....	17
4.2.	MRT Protokoll und Sequenz.....	18
4.3.	Messung der VEMPs	18
4.4.	Berechnung der Daten und der probabilistischen Läsionskarten.....	20
4.5.	Zuordnung der probabilistischen Läsionskarten zur Anatomie und Berechnung der Daten.....	21

5	Ergebnisse	23
5.1.	Studienkollektiv	23
5.2.	Korrelation der Läsionen zu anatomischen Strukturen.....	30
5.3.	Anwendung von Scores.....	33
6	Diskussion	34
7	Schlussfolgerung	38
	Literaturverzeichnis	39
A	Anhang	44
A.1	Danksagung.....	44
A.2	Ehrenwörtliche Erklärung.....	45

1 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der anatomischen Lokalisation des VEMP-Reflexes im Hirnstamm. Ziel war es die Topologie der ischämischen Hirnläsionen zu analysieren, welche pathologische VEMPs erzeugen.

VEMPs spiegeln myogene Antworten der Hals- und Nackenmuskulatur auf eine Reizung des Sacculus wider. Die Reizung des Sacculus erfolgt durch einen lauten akustischen Reiz, in diesem Falle durch ein Klick-Geräusch. Der Reiz erzeugt eine Erregung des Sacculus und wird über den N. vestibularis inferior zum ipsilateralen Ncl. vestibularis übertragen und von dort weiter zum Tractus vestibularis, was letztlich zu einer reflektorischen Hemmung der Kontraktion des M. sternocleidomastoideus führt, messbar durch Oberflächen-EMG-Elektroden über dem tonisch kontrahierten Muskel. Die EMG-Messung erfolgte bilateral, um asymmetrische Muskelkontraktionen zu verhindern.

29 Patienten, beiderlei Geschlecht, mit lakunären Hirnstamminfarkten wurden prospektiv untersucht, indem VEMP-Messungen durchgeführt und die klinisch notwendigen MRT-Sequenzen ausgewertet wurden.

Um eine Vergleichbarkeit zu erzielen, wurden die einzelnen frischen Hirnstammläsionen der Patienten, sichtbar an einem hyperintensiven Signal in der Diffusionswichtung, auf einen „Standard-Hirnstamm“ projiziert und farblich codiert. Für die Bildverarbeitung wurde der 3D Slicer 3.2 genutzt, eine freie Software zur Visualisierung und Analyse medizinischer Bilddaten.

Aus den einzelnen standardisierten Läsionsprofilen wurden probabilistische Läsions-Karten berechnet, woran wir einen digitalen Hirnstamm-Atlas (Paxinos) zur Identifikation von betroffenen anatomischen Hirnstammstrukturen anpassten.

Auf Grund der VEMP-Messung konnten drei Gruppen identifiziert werden. Bei 12 Patienten zeigten sich unilateral abnormale VEMPs, bei 10 normale VEMPs. Sieben Patienten mit beidseits fehlenden VEMPs wurden nicht ausgewertet, da diese für die Fragestellung nicht relevant erschienen.

Die meisten Läsionen, die mit pathologischen VEMPs assoziiert sind, fanden sich in der lateralen Medulla oblongata einschließlich dem Austrittsgebiet des N. accessorius. Die Mehrheit der Pons-Läsionen betraf den anterolateralen Teil der Pyramidenbahn. In einigen Fällen war auch das Tegmentum mit dem Ncl. vestibularis betroffen.

Es konnte gezeigt werden, dass pathologische VEMPs nicht nur durch eine periphere Vestibulopathie, wie im klinischen Einsatz häufig vorausgesetzt, sondern auch durch spezifische Hirnstammläsionen, von der Medulla oblongata bis zum Mesencephalon reichend, entstehen können. Das muss im klinischen Einsatz Beachtung finden. Die Studie konnte die kritischen anatomischen Strukturen definieren, die bei einer Hirnstammläsion zu pathologischen VEMPs führen können.

2 Einleitung

2.1. Anatomie des vestibulären Systems

Das vestibuläre System ist für die Orientierung im Raum, die Aufrechterhaltung von Kopf- und Körperhaltung sowohl in Ruhe oder auch in Bewegung, sowie für das Bewusstsein von Stehen, Liegen und Bewegung unerlässlich. Es registriert sowohl vertikale, horizontale als auch rotatorische Bewegungen. Der Vestibularisapparat liegt im Innenohr. Er ist von einer bindegewebigen Hülle, dem häutigen Labyrinth umgeben.

Das Gleichgewichtssystem besteht aus drei Bogengängen, die nahezu rechtwinklig zueinander angeordnet sind. Die Sinneszellen des Vestibularisapparates nehmen Linear- und Winkelbeschleunigungen wahr. Lokalisiert sind diese in den drei Bogengängen sowie im Utrikulus und Sacculus des Innenohrs (Abb. 1).

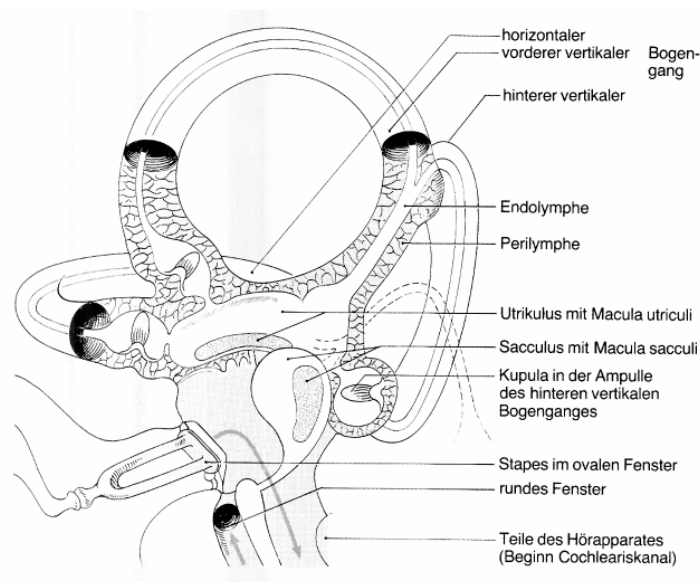


Abb.1: Lage der vestibulären Rezeptoren im Bogengangs- und Otolithenapparat (Eglé Vabulaité aus: Helms, 1994, S. 262)

Es existiert ein lateral horizontaler, anteriorer und posteriorer Bogengang. In einer Ausbuchtung, der Ampulle, ragt eine leistenartige Struktur die Crista ampullaris, welche mit ihren Sinneszellen in eine gallertige Masse, der Cupula, mündet.

Bei Drehbeschleunigungen des Kopfes wird die Endolymphe in Bewegung versetzt. Diese ist jedoch träger als die feststehende Cupula, die eingebogen wird und somit eine Ablenkung der Kino- und Stereozilien bewirkt (Abb. 2).

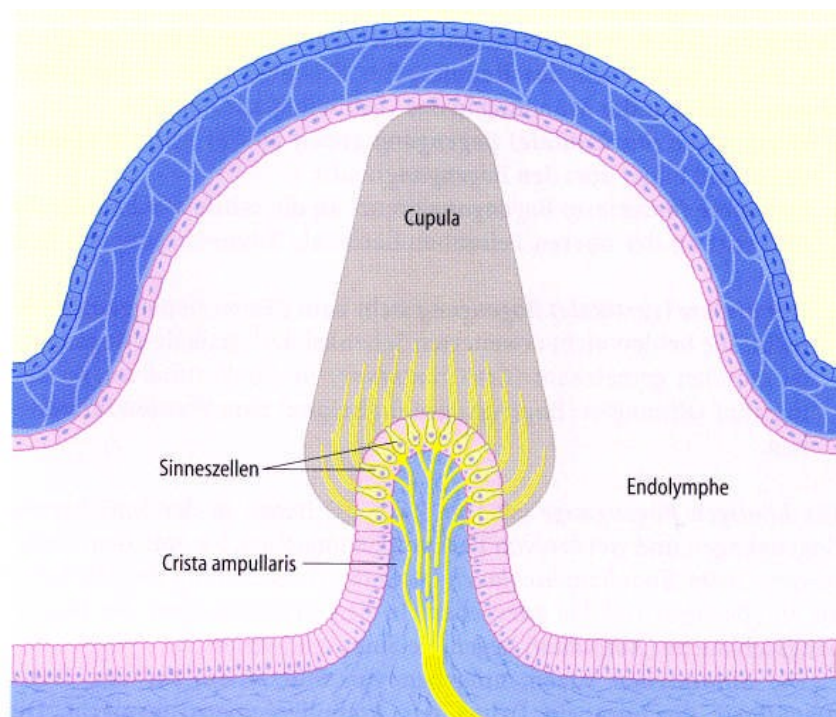


Abb.2: Schnitt durch die Crista ampullaris und Kupula in der Bogengangsampulle (Eglé Vabulaitė aus: Boenninghaus und Lenarz, 2001, S. 30.)

Sacculus und Utriculus liegen nahezu senkrecht bzw. horizontal, wobei der Sacculus vorwiegend vertikale Bewegungen registriert der Utriculus dagegen horizontale. Beide sind von einer Otolithenmembran bedeckt, welche aus Kalziumkarbonatkristallen und einer Gallertmasse besteht (Abb 3). Bei Linearbeschleunigungen ziehen die Otolithen auf Grund ihrer Trägheit an der

gallertigen Masse. Hierdurch kommt es zu Scherbewegungen von Kino- und Stereozilien der Sinneszellen.

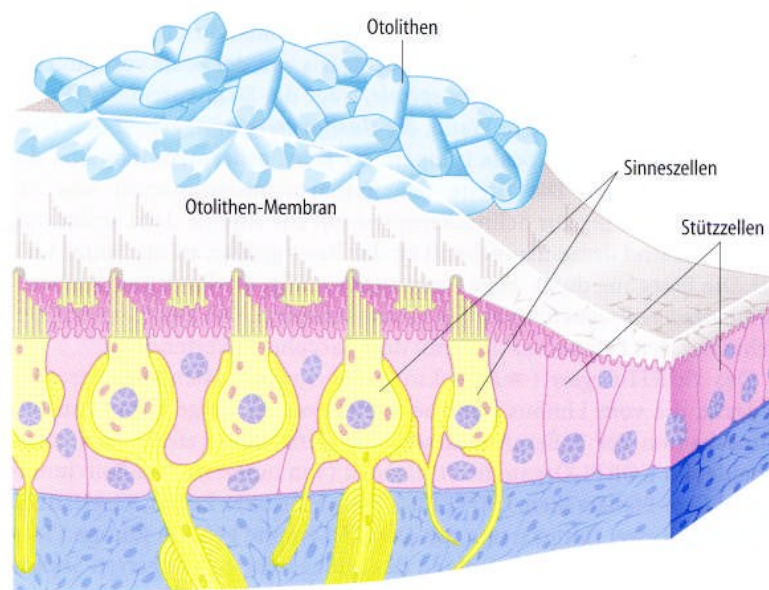


Abb.3: Macula mit Otolithen (Eglé Vabulaité aus: Boenninghaus und Lenarz, 2001, S. 28.)

Die Nervenversorgung ist unterschiedlich geregelt. Vom anterioren und horizontalen Bogengang sowie Utriculus gelangen die Signale an den N. vestibularis superior, während Informationen des posterioren Bogenganges und Sacculus' über den N. vestibularis inferior gelangen. Beide Nervenäste vereinigen sich zum N. vestibularis. Zusammen mit dem N. cochlearis ziehen sie durch den Meatus internus zu den Vestibulariskernen im Hirnstamm. Zusätzlich erhalten sie noch Informationen vom Rückenmark und Kleinhirn (Abb. 4).

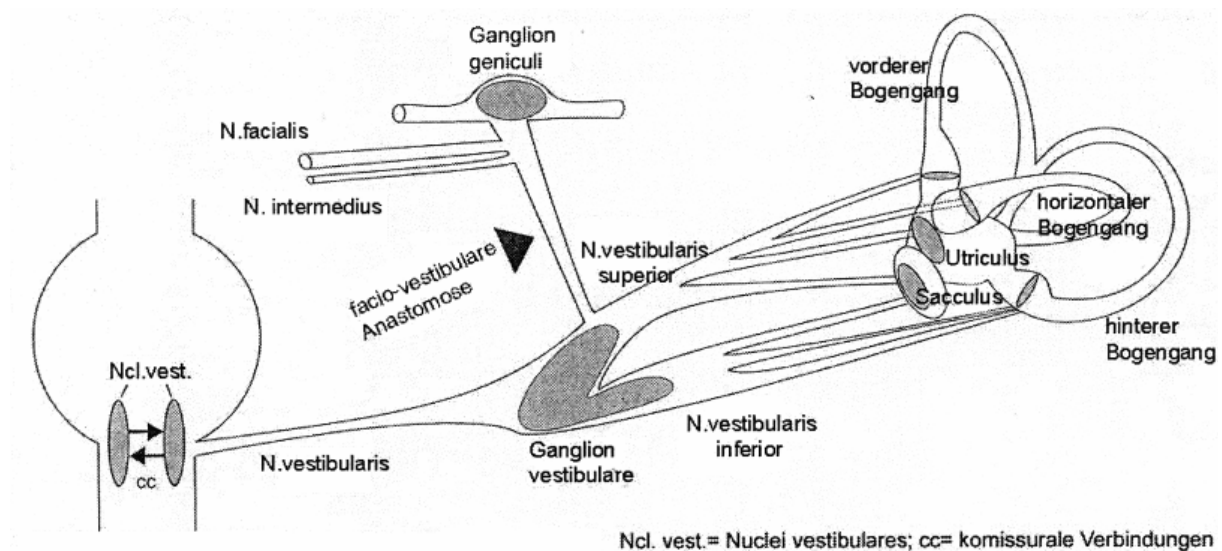


Abb.4: Nervale Faserversorgung des Vestibularapparates; N. vestibularis inferior und superior, Eglé Vabulaité aus: Gacek, 2001).

Das Vestibulariskerngebiet im Hirnstamm besteht aus mehreren Unterkernen und erhält Afferenzen vom Vestibularisapparat. Der N. vestibularis projiziert mit seinen Fasern in die ipsilateralen Ncl. vestibulares. Das Kerngebiet ist untereinander über kommissurale Fasern verbunden. Hierdurch ist ein Signalabgleich zwischen den beiden Seiten möglich. Von den Vestibulariskernen ziehen wiederum Fasern zu den Augenmuskelnkernen (Nucleus oculomotorius, Nucleus trochlearis, Nucleus abducens), zum parietotemporalen Kortex i.S. der Raumorientierung, sowie zu den Vorderhornzellen des Rückenmarks (Tractus vestibulospinalis medialis et lateralis) i.S. einer Kontrolle der Körperhaltung.

Als vestibulo-collarer Reflex ziehen einige Fasern des vestibulo-spinalen Trakts zur Halsmuskulatur.

Bei einseitiger Schädigung des Vestibularorgans kommt es zu einer asymmetrischen Störung in Richtung der Ncll. vestibulares. Bei beidseitigen Störungen fehlt dieses Signal. Durch das Vorhandensein der kommissuralen Faserzüge kommt es in unterschiedlichen Zeiträumen mehr oder minder zu einer Regeneration der Funktion.

2.1.1. Hirnstamm-Anatomie des vestibulären Systems

2.1.1.1. Topik und zentrale Verbindungen des Vestibularkerngebietes

Im Hirnstamm liegen die vier Vestibulariskerne, die von den afferenten Fasersystemen des Vestibularis erreicht werden. Entsprechend ihrer Lage im Hirnstamm werden die Kerne als Ncl. vestibularis superior (Bechterew-Kern, nach Wladimir Michailowitsch Bechterew), inferior (Roller-Kern), medialis (Schwalbe-Kern) und lateralis (Deiters-Kern, nach Otto Deiters) benannt (Abb 5).

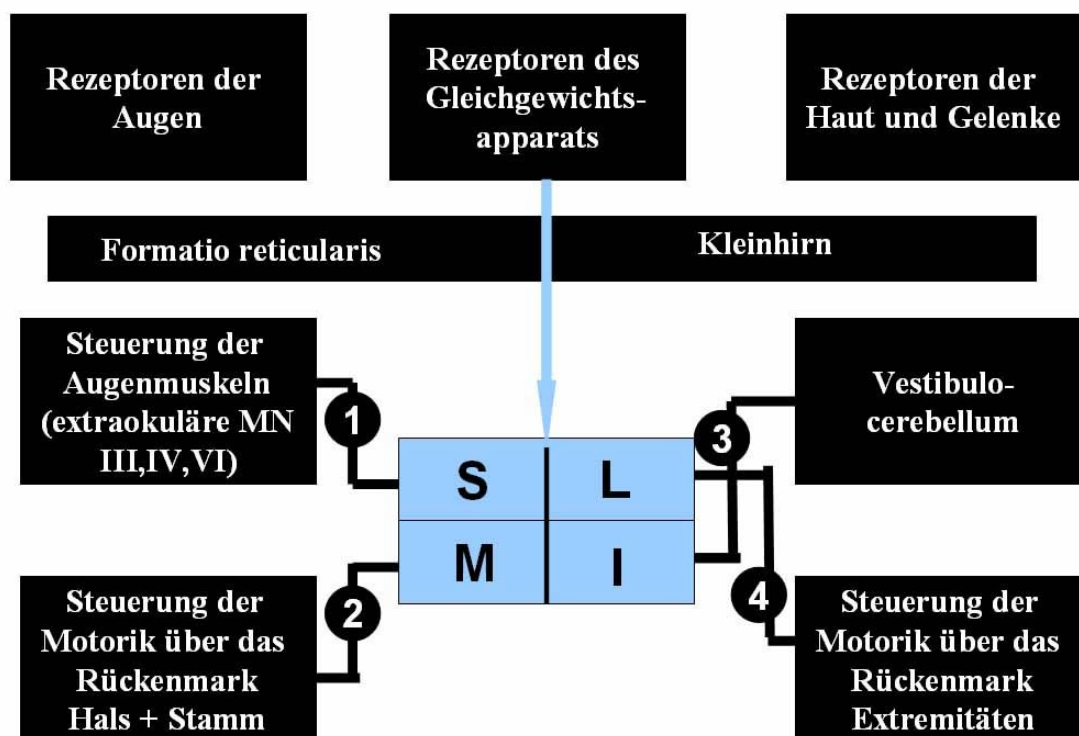


Abb. 5: Steuerung der Vestibulariskerngebiete (aus Mai, 2010).

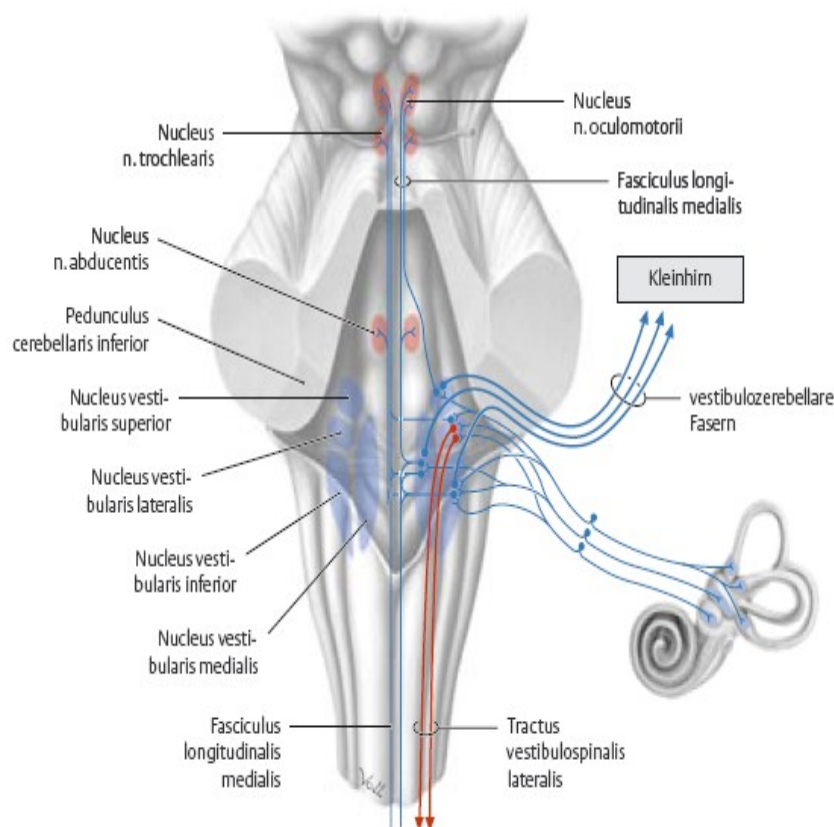


Abb. 6: Vestibulariskerne, Topik und zentrale Verbindungen (aus Schünke et al., 2006)

Der Ncl. vestibularis superior und medialis (Abb.6) erhalten ihre Signale überwiegend aus den Bogengangsorganen. Vom medialen Kern ziehen Fasern zum Tractus vestibulospinalis medialis. Dieser endet bilateral im zervikalen Rückenmark. Von hier aus werden monosynaptische Verbindungen mit Motoneuronen gebildet, welche die Halsmuskulatur innervieren. Dieser Tractus ist an der Reflexkontrolle der Halsbewegungen beteiligt.

Weiterhin ziehen Fasern von beiden Kernen zum Fasciculus longitudinalis medialis. Dieser zieht durch den vorderen Teil der Pons unter der Mittellinie des 4. Ventrikels. Er verbindet die Vestibulariskerne, die Blickbewegungszentren des Mittelhirns sowie

den motorischen Apparat des Halsmarks untereinander. Durch diese Verbindungen können Augenbewegung und die Kopfposition gesteuert werden (Mai, 2010).

Der Ncl. vestibularis lateralis (Abb. 6) empfängt hemmende Afferenzen aus der Makula des Utrikulus und des Kleinhirns sowie vom Rückenmark. Dieser Nucleus sendet Signale über den Tractus vestibulospinalis lateralis, ipsilateral, zu den Motoneuronen der Extensoren zu den lumbosakralen Rückenmarkssegmenten. Er wirkt exzitatorisch auf die Alpha- und Gammamotoneurone, gemeinsam mit den retikulospinalen Fasern.

Diese Motoneurone versorgen die Antigravitationsmuskulatur (Extensoren von Bein und Flexoren der Arme). Durch die es möglich ist, den Körper entgegen der Schwerkraft in aufrechter Lage zu stabilisieren (Mai, 2010). Auch der Ncl. vestibularis inferior (Abb. 6) erhält Fasern aus den Bogengangsorganen sowie aus Utrikulus und Sacculus.

Zusätzlich erhält er wie der Ncl. vestibularis lateralis Eingänge des Kleinhirnwurms. Die meisten der efferenten Bahnen finden ihren Weg über den Tractus vestibulospinalis und Tractus vestibuloreticularis (Abb. 7) (Mai, 2010).

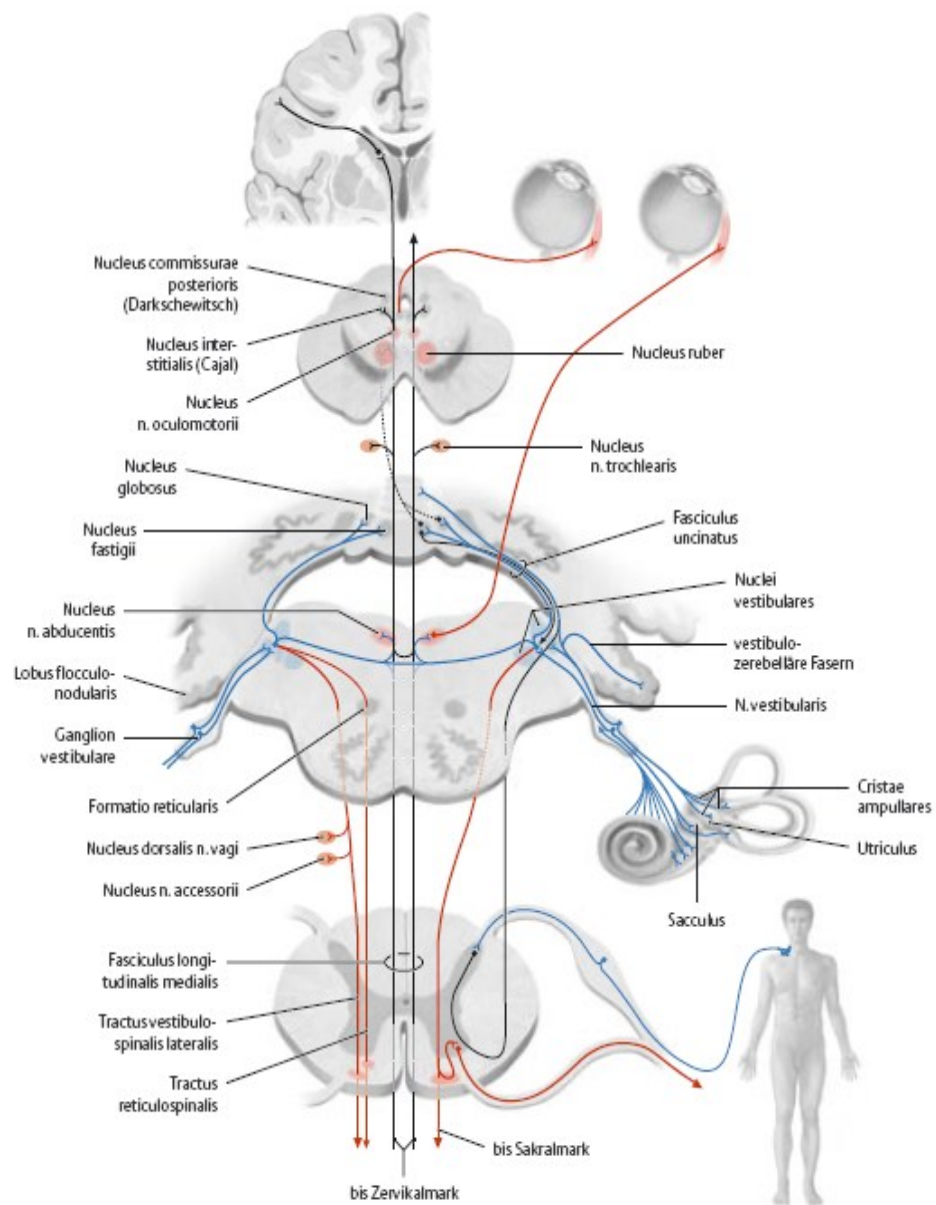


Abb. 7: Zentrale Verbindungen des N. vestibularis (aus Schünke et al., 2006)

2.1.1.2. Nervus vestibularis und seine zentralen Verbindungen

Die Gleichgewichtsregulation wird vom vestibulären, propriozeptiven und optischen System beeinflusst. Das vestibuläre System und seine peripheren Rezeptoren befinden sich im Gleichgewichtsorgan mit Utriculus, Sacculus, Ampullen und Bogengängen.

Wie bereits besprochen, nehmen die Sinneszellen des Vestibularisapparates Linear- und Winkelbeschleunigungen wahr. Dabei registrieren Macula utriculi und sacculi die lineare Beschleunigung, die Bogengangsorgane hingegen in den Cristae ampullares die Winkelbeschleunigung. Die Rezeptoren des vestibulären Systems sind sekundäre Sinneszellen, welche basal von dendritischen Fortsätzen bipolarer Neurone umgeben sind. Die Perykaria dieser liegen im Ganglion vestibulare.

Die Gesamtheit der Axone dieser Nervenfasern bilden den N. vestibularis und mündet in die vier Vestibulariskerne (Abb. 6). Die Kerne erhalten sowohl Signale aus dem Vestibularisapparat als auch sensorische Signale (Abb. 8)

Die Vestibulariskerne sind topisch organisiert. Deren Efferenzen verlaufen zum einen über den Tractus vestibulospinalis lateralis. Dort erreichen sie Motoneurone im Rückenmark, die einen aufrechten Stand mit ermöglichen. Es werden dazu hauptsächlich Streckerneurone aktiviert. Desweiteren verlaufen efferente Signale über vestibulocerebelläre Fasern, die den Lobus flocculonodularis des Kleinhirns erreichen. Schließlich werden über den absteigenden Teil des Fasciculus longitudinalis medialis die Augenmuskelkerne von kontra- und ipsilateral erreicht (Schünke et al., 2006).

2.1.1.3. Zentrale Rolle der Vestibulariskerne

Die zentrale Position der Vestibulariskerne für die Aufrechterhaltung des Gleichgewichtes wird deutlich, wenn man die Afferenzen und Efferenzen betrachtet, die von ihnen ausgehen.

Efferenzen werden zu den für das Gleichgewicht bedeutsamen Kerngebieten gesandt. Diese steuern wichtige motorische Systeme. Die Kerngebiete befinden sich

im Rückenmark im Sinne der Stützmotorik, desweiteren im Kleinhirn für die Feinkontrolle der Motorik, sowie im Hirnstamm. Dort sind es die Augenmuskelkerne für die Blickmotorik.

Darüber hinaus ziehen die aufsteigenden Bahnen aus den Vestibulariskernen noch zum Thalamus und Cortex, hierbei notwendig für das Raumempfinden. Weiterhin zum Hypothalamus für vegetative Reaktionen wie z.B. das Erbrechen bei Schwindel. Ein akuter Ausfall des Vestibularissystems führt zu Drehschwindel.

Afferenzen erhalten die Vestibulariskerne aus dem optischen, dem vestibulären und dem propriozeptivem System, hierbei entsprechende Informationen über den Lagesinn sowie über Muskeln und Gelenke.

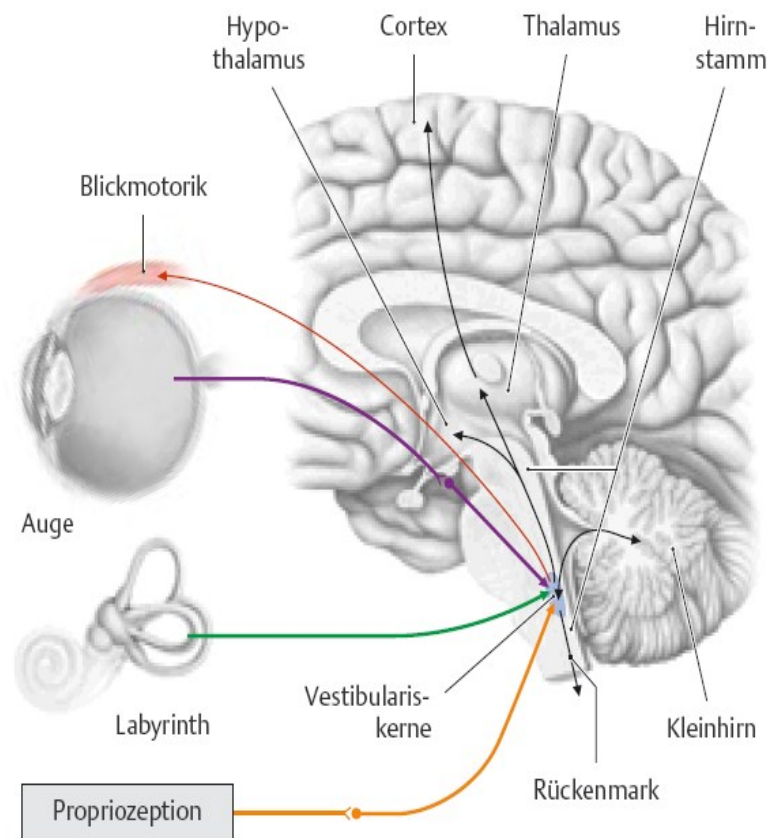


Abb. 8: Zentrale Rolle der Vestibulariskerne bei der Aufrechterhaltung des Gleichgewichts (aus Schünke et al., 2006)

2.2. Verwendung der VEMPs

Die vestibulär evozierten myogenen Potentiale (VEMPs) werden in der Regel zur Abschätzung von peripher vestibulären Störungen verwandt (Welgampola and Colebatch, 2005).

1992 wurde diese Methode erstmals von Colebatch und Halmagyi als „Klick evozierte myogene Potentiale“ beschrieben (Colebatch and Halmagyi, 1992; Colebatch et al., 1994).

Diese Potentiale werden durch einen Reflex des Gleichgewichtsorgans auf akustische Reize ausgelöst. Durch ein Klick-Geräusch kommt es zur Stimulation des Sacculus, welcher wiederum die Information auf den N. vestibularis inferior überträgt. Von dort weiter zum ipsilateralen Ncl. vestibularis, dem Tractus vestibularis was letztendlich wiederum zu einer reflektorischen Hemmung einer tonischen Kontraktion des M. sternocleidomastoideus führt (vestibulo-collarer Reflex (VCR)), diese kann mit einem EMG (Elektromyogramm) gemessen werden.

Der Patient muss dabei den Kopf aus dem Liegen anheben und bekommt dann die Klickreize über einen Kopfhörer appliziert. Nach einer Mittelung der EMG-Signale nach repetitiver Klick-Reizung ergibt sich eine spezifische Kurve. Die VEMPs bestehen dabei aus zwei Peaks, ein positiver (p13) und ein negativer Peak (n23) (Colebatch and Rothwell, 2004).

Die VEMPs werden zur Differentialdiagnostik verschiedener Erkrankungen des peripheren vestibulären Systems herangezogen, so z.B. beim M. Menière (Kim-Lee et al., 2009), beim Akustikusneurinom (Welgampola and Colebatch, 2005), beim Herpes zoster oticus (Ferber-Viart, 1997), bei der Neuronitis vestibularis (Hong et al., 2008) oder bei der bilateralen Vestibulopathie.

Es konnte gezeigt werden, dass die kortikale Repräsentation der Sacculus-Stimulation unter Verwendung der VEMPs beide Gehirnhemisphären mit posteriorem Inselkortex, medialem und superiorem Gyrus temporalis und dem inferioren parietalen Kortex einbezieht (Schlindwein et al., 2008).

Die inferioren Regionen des temporo-parietalen Netzwerks scheinen hauptsächlich ipsilateral angesteuert zu werden, während die höher gelegenen

hauptsächlich die vestibuläre Verarbeitung der nicht dominanten Hemisphäre widerspiegeln (Janzen et al., 2008).

Bekannt ist, dass Hirnstammläsionen auch zu Änderungen der VEMPs führen (Deftereos et al., 2008), dennoch ist die Topografie des Reflexes der VEMPs im Hirnstamm noch nicht vollständig verstanden. Die Latenz der frühesten Antworten weist auf eine schnell leitende disynaptisch oder oligosynaptische Bahn hin, mit dem vestibulären Kerngebiet als afferenten Teil und dem Ncl. accessorius als efferenten (Colebatch et al., 1994). Eine Hypothese besagt, dass der Reflex über ipsilateral absteigende Bahnen über den lateralen vestibulospinalen Trakt vermittelt wird (Colebatch et al., 1994). Eine andere postuliert die Verbindung zwischen Ncl. vestibularis und Ncl. accessorius über den medialen vestibulospinalen Trakt (Watson and Colebatch, 1998). Experimentell wurde dies an Verbindungen zwischen Otholiten und Motoneuronen des M. sternocleidomastoideus der Katze nachgewiesen (Kushiro et al., 1999).

Um die für den VEMP-Reflex kritischen Hirnstammstrukturen des Menschen aufzuklären, analysierten wir MR Läsionsmuster bei Hirnstamminfarkten (Axe et al., 2007) sowie pathologischen Veränderungen der VEMPs in Bezug auf ihre topografische Zugehörigkeit.

3 Zielstellung

Die vorliegende Dissertation befasst sich mit der Untersuchung der topografischen Repräsentation des VEMP-Reflexes im Hirnstamm anhand der Läsionsdaten von Patienten mit lakunären Hirnstammläsionen.

Dabei können bei Patienten mit Hirnstammischämie in einigen Fällen pathologische VEMPs abgeleitet werden. In der Regel fehlt auf einer Seite das typische VEMP.

Dabei untersuchten wir die Hypothese, dass einseitige pathologische VEMPs mit spezifischen topografischen Läsionsmustern im Hirnstamm assoziiert sind.

Dabei sollte es sich um Regionen handeln, die den Reflex, der an der Generierung der VEMPs beteiligt ist, verschalten.

4. Material und Methoden

4.1. Patientenkollektiv

29 Patienten mit akutem Hirnstamminfarkt, welche in unserer Stroke Unit, im Zeitraum von 2006-2008 aufgenommen wurden, sind in dieser Studie eingeschlossen. Es wurde zwischen unilateral pathologischen, normalen und bilateral fehlenden VEMPs unterschieden.

Dabei ergab das mittlere Alter der Patienten der unilateral pathologischen VEMPs im Median 63 Jahre \pm 8 Jahre, davon 11 Männer, 1 Frau. Bei den normalen VEMPs 67 Jahre \pm 3 Jahre, darunter 7 Männer sowie 3 Frauen. Für die bilateral fehlenden VEMPs 57 Jahre \pm 12 Jahre, davon wiederum 3 Männer und 4 Frauen. Die Studie wurde mit Zustimmung der Ethik-Kommission unserer Einrichtung (0942-09/02, 2193-01/08) durchgeführt. Außerdem wurde eine Einverständniserklärung von jedem Patienten abgegeben.

Einschlusskriterien waren: Ein erstes neurologisches Defizit in der Anamnese, akuter bis subakuter einmaliger Hirnstamminfarkt, welcher mit diffusionsgewichteter MR (DWI) nachgewiesen wurde. Des Weiteren keine begleitende Hirnläsion oder periphere Schädigung des Vestibularapparats und/oder Hörverlust.

Ausschlusskriterien: Kontraindikation für eine MR-Untersuchung (z.B. Herzschrittmacher), andere vorbestehende Hirnläsionen, periphere Vestibulopathie und/oder Hörverlust in der Anamnese, Nutzung von Hörhilfen, außerdem unilaterale abnormale Ausschläge in den akustisch evozierten Potentialen (AEPs).

Alle Patienten unterzogen sich einem MR in der Notaufnahme bzw. im Verlauf der ersten Woche nach Symptombeginn im Rahmen der klinischen Routine bei Hirnstammischämie.

4.2. *MRT Protokoll und Sequenz*

Die MR Daten wurden mittels einem 1.5 Tesla Scanner erhoben (Symphony, Siemens, Erlangen, Deutschland). Für die diffusionsgewichtete Darstellung wurde eine single-shot, multislice Spinecho, echo planar (EPI) Sequenz verwendet. Diffusionsgradienten wurden in drei orthogonalen Richtungen angelegt. Für die Generierung der DWIs verwendeten wir folgende Parameter: TR/TE 4600/108 ms, Pulswinkel 90°, Betrachtungsfeld (FoV) 230 x 230, Matrix 128 x 128, b-Wert 0 und 1000 s/mm², Dicke 5 mm, Abstand 1.5 mm. Volumen der DWI-Sequenz (1.8 x 1.8 x 5.0 mm³). Dies entspricht der Routine der Schlaganfalldiagnostik an unserer Klinik. Die DWI wurde genutzt, um eine Läsion als akut zu bewerten. 25 DWI-Hirnschnitte wurden erfasst, wobei die Abschnitte des Hirnstammes in 12 Schnitten erfasst sind.

Darüber hinaus wurde eine hochaufgelöste T2 gewichtete Sequenz des Hirnstammes mit folgenden Parametern eingesetzt: TR/TE 5060/99 ms, Pulswinkel 180°, FoV 167 x 210, Matrix 408 x 512, Dicke 3 mm, Abstand 0.3 mm, Volumen 0.41x 0.41x3mm³. Diese Sequenz enthält 25 Schnitte des gesamten Hirnstammes und hat eine sehr hohe Auflösung. Sie wurde deshalb zur Segmentierung der Läsionsprofile und zur Registrierung an ein einheitliches Referenzgehirn genutzt.

4.3. *Messung der VEMPs*

Die vestibulär evozierten myogenen Potentiale wurden mit dem Synergy 12.2. (VIASYS Healthcare UK Ltd.) gemessen. Der VEMP-Reflex wurde über einen Kopfhörer mittels Klick-Geräuschen, einer Lautstärke von 110 dB NHL (normal hearing level), einer Dauer von 0,1 ms und einer Frequenz von 5 Hz ausgelöst.

Die Lautstärke der Klicks wurde in dieser Studie bei 110 dB NHL festgesetzt, weil die meisten Studien eine Lautstärke von 95 (Lee et al., 2008; Wang et al., 2008; Maes et al., 2009), 100 (Welgampola and Colebatch, 2001) oder 110 dB NHL verwendeten (Debatisse et al., 2005; Heide et al., 1999).

Wieder Andere nutzten 140 dB SPL (sound pressure level) (Eleftheriadou et al., 2008). Eine Klickintensität von 95 dB NHL ist vergleichbar mit 140 dB SPL, die Lautstärke von 110 dB NHL liegt etwas unter der Schmerzschwelle. Eine höhere Lautstärke könnte darüber hinaus auch zu Hörschäden führen.

Der Klick wurde über ein Ohr per Kopfhörer appliziert (Abb.9). Ein kontinuierliches Rauschen, 40 dB, wurde über das kontralaterale Ohr gelegt. Signale des oberflächlichen EMGs wurden vom M. sternocleidomastoideus auf beiden Seiten abgeleitet mit einem Referenzpunkt auf den Claviculae. Die Patienten lagen in Rückenlage und mussten ihren Kopf während der Messung anheben, um eine tonische Muskelkontraktionen hervorzurufen.

Die Analysedauer betrug 100 ms. Das Signal war von 20 Hz bis 2 kHz bandpassgefiltert. Insgesamt wurden 256 Messungen gemittelt. Danach wurde die Untersuchung in einem zweiten Durchgang reproduziert.

Die VEMPs können durch die Stärke der Muskelkontraktionen des M. sternocleidomastoideus beeinflusst werden (Akin et al., 2004). Für die klinische Untersuchung hat sich die Anwendung eines EMG Ziel-Niveaus bewährt, welches von 300-500 μ V reicht. Dies wurde auch in unserer Studie als Richtlinie der EMG Aktivität genutzt.

Es muss auf eine symmetrische Kontraktion der Mm. sternocleidomastoidei geachtet werden, so dass bei jedem Patienten simultan bilaterale EMG-Messungen durchgeführt werden, um asymmetrisch tonische Muskelkontraktionen zu verhindern. Deshalb wurden die Amplituden der VEMPs beider Seiten miteinander verglichen. VEMPs werden als abnormal klassifiziert, wenn sie fehlen oder eine Amplituden-Asymmetrie von mehr als 50% besteht.

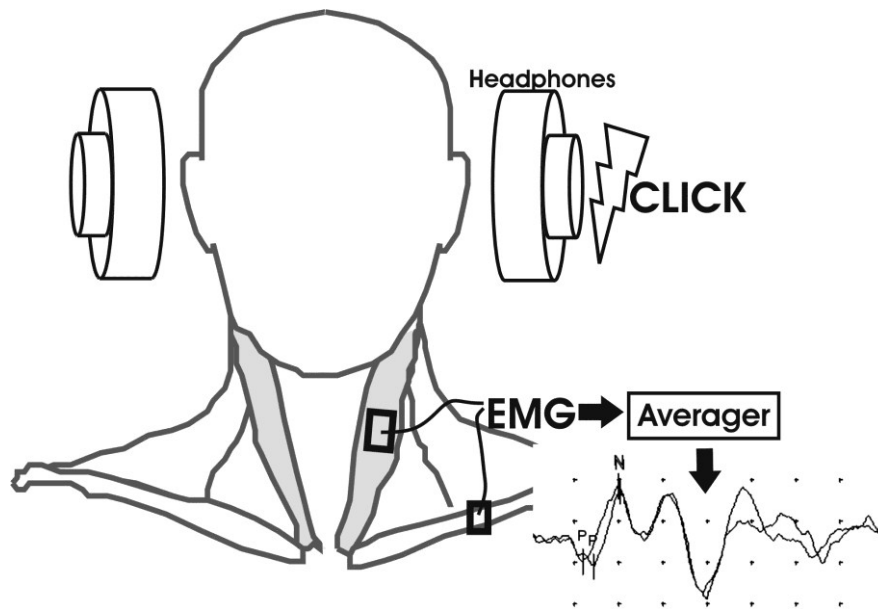


Abb. 9: Applikation der Klick-Potentiale, Ableitung des EMG sowie das Beispiel eines VEMP-Potentials

4.4. Berechnung der Daten und der probabilistischen Läsionskarten

Für die Bildverarbeitung wurde die Software 3D Slicer 3.2 (www.slicer.org) genutzt. Dabei handelt es sich um eine frei verfügbare Software, eine Anwendung zur Veranschaulichung und Analyse medizinischer Bilddaten. 3D Slicer wurde vom Artificial Laboratory des Massachusetts Institute of Technology und dem Brigham und Womens Hospital an der Harvard Medical School entwickelt (Gering et al., 2001).

Die DWI und die hochaufgelösten T2w Hirnstamm Sequenzen jedes Patienten wurden in den 3D Slicer importiert. Ein hochaufgelöster T2w Datensatz eines gesunden Hirnstamms wurde als sogenanntes „Referenzgehirn“ genutzt, um darauf alle Läsionsprofile zu projizieren. Dabei wurde eine linear vergleichbare Co-Registrierung verwendet, welche in die Slicer-Software integriert ist.

Auf diese Art und Weise wurde jede Läsion auf ein „Referenz“-Koordinatensystem übertragen, so dass die Läsionsdaten normalisiert werden, damit räumlich vergleichbar, und für die Durchführung von Gruppenanalysen geeignet sind. Die

Läsion wurde manuell segmentiert, farblich kodiert und für jeden Patienten einzeln gespeichert.

Entsprechend der Ergebnisse der VEMP Messungen wurden drei Gruppen gebildet: Gruppe 1 bestand aus Patienten mit einseitig abnormalen VEMPs (auf der Läsionsseite). Gruppe 2 aus Patienten mit normalen VEMPs. Gruppe 3 mit bilateral fehlenden VEMPs, so dass hier ein Zusammenhang mit einer Schädigung nicht zuverlässig zugeordnet werden konnte. Gruppe 3 wurde deshalb nicht zur topografischen Analyse verwendet.

Der Algorithmus im Matlab R2008b Environment (Mathworks Inc., Natick, MA) wurde für die Gruppenanalysen der Läsionsdaten verwendet. Daraufhin wurden die Läsionsdaten der Patienten von Gruppe 1 und 2 benutzt, um „probabilistische“ Läsionskarten zu berechnen mit der Anzahl der Läsionen in jedem Voxel im Verhältnis zur Anzahl der Patienten in jeder Gruppe in Prozent.

Es ist anzunehmen, dass Läsionsprofile der Gruppe 1 eine Auswirkung auf das Vorhandensein einer VEMP Pathologie haben, während Läsionsprofile der Gruppe 2 nicht zu pathologischen VEMPs führen. Aus diesem Grund wurde ein Differenzprofil zwischen den probabilistischen Läsionskarten der Gruppe 1 und der Gruppe 2 berechnet. Negative Werte dieser Karte sind assoziiert zu Läsionen, die nicht zu einer VEMP-Pathologie führen, während positive Werte Läsionsorte definieren, die dagegen pathologische VEMPs erzeugen. Auch die probabilistischen Läsionskarten wurden zur Darstellung und Analyse in den 3D Slicer importiert.

4.5. Zuordnung der probabilistischen Läsionskarten zur Anatomie und Berechnung der Daten

Für die Zuordnung der Läsionsdaten zu anatomischen Strukturen, verwendeten wir einen digitalisierten Atlas basierend auf dem „Atlas of the Human Brainstem“ (Paxinos and Huang, 1995). Der digitalisierte Atlas wurde im Rahmen einer anderen Dissertation in unserer Arbeitsgruppe erstellt (Heide et al., 2010, erstellt durch Jens Franke im Rahmen seiner Doktorarbeit).

Die 64 Templates des Paxinos-Atlas wurden digitalisiert. Danach wurde das Koordinatensystem genutzt, welches auf jedem Template verzeichnet ist, um Referenzpunkte bzw. Landmarken zu setzen. Die Templates wurden dann anhand korrespondierender Landmarken aneinander angepasst (durch Vergrößerung, Verkleinerung, Drehung oder Verschiebung) und so dreidimensional aufeinander ausgerichtet. Nach diesem Registrierungsprozess wurden die Bilddaten in den 3D Slicer importiert, wo die anatomischen Strukturen des Atlas manuell segmentiert wurden.

Das Ergebnis war ein digitalisierter dreidimensionaler Atlas des menschlichen Hirnstamms, bestehend aus den registrierten Paxinos-Templates, dem im Paxinos-Atlas benutzten Koordinatensystem und den segmentierten 3D Strukturen des Hirnstammes.

Der digitalisierte Hirnstamm-Atlas wurde nun an unser Referenz-Gehirn angepasst, so dass die Koordinaten der anatomischen Strukturen des Hirnstammes zu den Läsionsdaten unserer Studienpatienten in Bezug gesetzt werden konnten.

Die MR Daten umfassen den gesamten menschlichen Hirnstamm sowie das Kleinhirn mit 26 Schnitten von jeweils 408x502 Pixel.

Anatomische Orientierungspunkte zur Registrierung waren Oberflächenstrukturen des Hirnstamms (z.B. Ventrikel, pontomesencephaler Übergang, pontomedullärer Übergang etc.) und anatomische Strukturen im Hirnstamm; die sowohl in der hochauflösenden T2w MRT-Sequenz als auch in unserem digitalisierten Hirnstammatlas sichtbar waren (z.B. Ncl. ruber, Pyramidenbahn der Medulla oblongata, etc.). Durch diesen Ansatz sind die probabilistischen Läsionskarten in Bezug zu setzen mit der im Atlas verzeichneten Anatomie, so dass alle histologisch definierbaren Strukturen in den MRT-basierten Läsionen definiert werden.

Die Läsionen wurden mittels 3D Slicer jeweils auf die linke Seite des Bezugshirns abgebildet. Zur besseren Anschaulichkeit wurde jeder Defekt farblich kodiert. Auch der Hirnstamm-Atlas war auf das Referenzgehirn projiziert worden, so dass letztendlich eine Korrelation zwischen den Läsionen und den betroffenen anatomischen Strukturen hergestellt werden kann.

Die meisten Defekte fanden sich in der Ponsregion, insbesondere in den anterolateralen Teilen der pontinen Pyramidenbahn.

5 Ergebnisse

5.1. Studienkollektiv

29 Patienten mit akuten Hirnstamminfarkten wurden in die Studie aufgenommen (Tab. 1).

Tab. 1 eingeschlossene Patienten der Studie, klinische Daten, Lokalisation der Hirnstammläsionen, VEMP-Pathologie

Unilateral pathologische VEMPs

Pat.	Alter	Geschlecht	NIHSS	Lokalisation der Läsion	VEMP Pathologie	AEP Kurve I
1	55	m	1	rechte paramediane Pons	<i>fehlend</i>	Kurve I beidseits verzögert
2	71	m	1	linke paramediane Pons	<i>fehlend</i>	Kurve I beidseits verzögert
3	66	m	3	linke dorsolaterale Medulla	<i>fehlend</i>	Kurve I beidseits normal
4	50	m	5	linke paramediane Pons	<i>Amplitudenreduktion > 70%</i>	Kurve I beidseits normal
5	59	m	2	rechte dorsolaterale Medulla	<i>fehlend</i>	Kurve I beidseits normal
6	65	m	4	rechte untere paramediane Pons, Tegmentum	<i>Amplitudenreduktion > 50% Latenz 20,9 ms</i>	Kurve I beidseits normal
7	61	m	1	rechte paramediane Pons, Tegmentum	<i>fehlend</i>	Kurve I beidseits verzögert
8	68	m	4	rechte dorsolaterale Medulla	<i>Amplitudenreduktion > 80%</i>	Kurve I beidseits normal
9	68	m	3	linke dorsolaterale Medulla	<i>fehlend</i>	Kurve I beidseits normal
10	80	w	2	rechte paramediane Pons	<i>fehlend</i>	Kurve I beidseits normal
11	63	m	1	linke paramediane Pons, Tegmentum	<i>fehlend</i>	Kurve I beidseits verzögert
12	54	m	1	linke paramediane Pons	<i>Amplitudenreduktion > 70%</i>	Kurve I beidseits normal
n = 12 (41,40%)	Mittel 63,3 ± 8,2	11 m 1 w	Mittel 2,3 ± 1,4			

Normale VEMPs

Pat.	Alter	Geschlecht	NIHSS	Lokalisation der Läsion
13	65	m	1	<i>linke paramediane Pons, Tegmentum</i>
14	66	m	3	<i>rechte dorsolaterale Medulla</i>
15	68	w	1	<i>linke dorsolaterale Medulla</i>
16	71	m	8	<i>rechte paramediane Pons</i>
17	63	w	1	<i>linke paramediane Pons</i>
18	68	m	1	<i>linkes paramedianes Mesencephalon</i>
19	62	m	2	<i>linke dorsolaterale Medulla</i>
20	68	m	3	<i>rechte paramediane Pons</i>
21	67	w	5	<i>linke paramediane Pons</i>
22	70	m	7	<i>rechte paramediane Pons</i>
n = 10 (34,5%)	Mittel 66,8±2,9	7 m, 3 w	Mittel 3,2±2,6	

Bilateral fehlende VEMPs

Pat.	Alter	Geschlecht	NIHSS	Lokalisation der Läsion	VEMP Pathologie
23	55	m	3	rechte dorsolaterale Medulla	fehlend
24	75	m	6	linke paramediane Pons	fehlend
25	77	w	4	linke paramediane Pons	fehlend
26	55	w	3	rechte paramediane Pons	fehlend
27	70	w	1	rechtes basales Mesencephalon	fehlend
28	55	w	4	rechte paramediane Pons	fehlend
29	45	m	2	rechte paramediane Pons	fehlend
n = 7 (24,1%)	Mittel 57,2 ± 12,2	3 m, 4 w	Mittel 3,6 ± 1,6		

Über 80 Patienten wurden insgesamt zum Einschluss in die Studie überprüft. Die meisten dieser Patienten hatten einen relativ hohen Altersdurchschnitt oder eine andere begleitende Gehirnläsion wie z.B. ein früherer Schlaganfall, eine subkortikal arteriosklerotische Enzephalopathie oder andere Schäden. Viele Patienten gaben eine periphere Vestibulopathie und/oder Hörverlust in der Vergangenheit an. Einige benutzten Hörhilfen und konnten deshalb nicht in die Studie eingeschlossen werden. 12 Patienten (Gruppe 1) zeigten unilateral anormale VEMPs auf der Seite der Läsion des Hirnstamminfarktes. Dabei kam es in der Regel zu einem Verlust der VEMPs. Unterschiede in den p13 Latenzen zwischen rechter und linker Seite mit zusätzlicher Amplitudenreduktion sind nur in einem Fall aufgetreten (Fall 6). Ein gesondertes Verhalten der positiven (p13) und negativen Peaks (n23) konnte nicht gefunden werden.

Die Welle I der akustisch evozierten Potentiale (AEP) wurde als Parameter der cochlearen Funktion gemessen. Alle 12 Patienten der Gruppe 1 zeigten bilaterale symmetrische Latenzen der Welle I (verzögert in 4 und normal in 8 Patienten, Tab.1).

Abb. 10 zeigt ein Beispiel eines Patienten mit anormalen VEMPs auf der linken Seite, wo sich eine ischämische Läsion in der linksseitigen Medulla oblongata fand.

10 Patienten (Gruppe 2) besaßen normale VEMPs. Gruppe 3 bestand aus 7 Patienten mit bilateral fehlenden VEMPs, welche nicht genau einer Lokalisation eines Hirnstamminfarktes zugeordnet werden konnten. Das Läsionsprofil dieser Patienten zeigte auch keine typischen anatomischen Verteilungsmuster der Läsionen. Diese Studienteilnehmer wurden daher nicht weiter diesbezüglich untersucht.

Die probabilistischen Läsionskarten der Gruppe 1 und 2 sind in Abb. 12 dargestellt. Unilateral anormale VEMPs werden durch Läsionen verursacht, die vom Mesencephalon bis zur Medulla oblongata reichen.

Nach Bildung der Differenzbilder der Läsionskarten der Gruppen 1 und 2 fanden sich spezifische Läsionsmuster mit Schwerpunkten an verschiedenen Lokalisationen, die zum unilateralen Ausfall der VEMPs führen. Im Gegensatz zum klassischen Wallenberg Infarkt (Fitzek et al., 2006), der mehr dorsal in der lateralen Medulla oblongata lokalisiert ist, erzeugt eine Schädigung der lateralen Medulla oblongata pathologische VEMPs.

Ein anderer kritischer Läsionsbereich ist im anterolateralen Teil der Pyramidenbahn lokalisiert, hauptsächlich auf der Ebene der oberen Pons. In wenigen Fällen fanden sich auch Läsionen im Tegmentum der Pons und in nur einem Fall im Bereich der Vestibulariskerne.

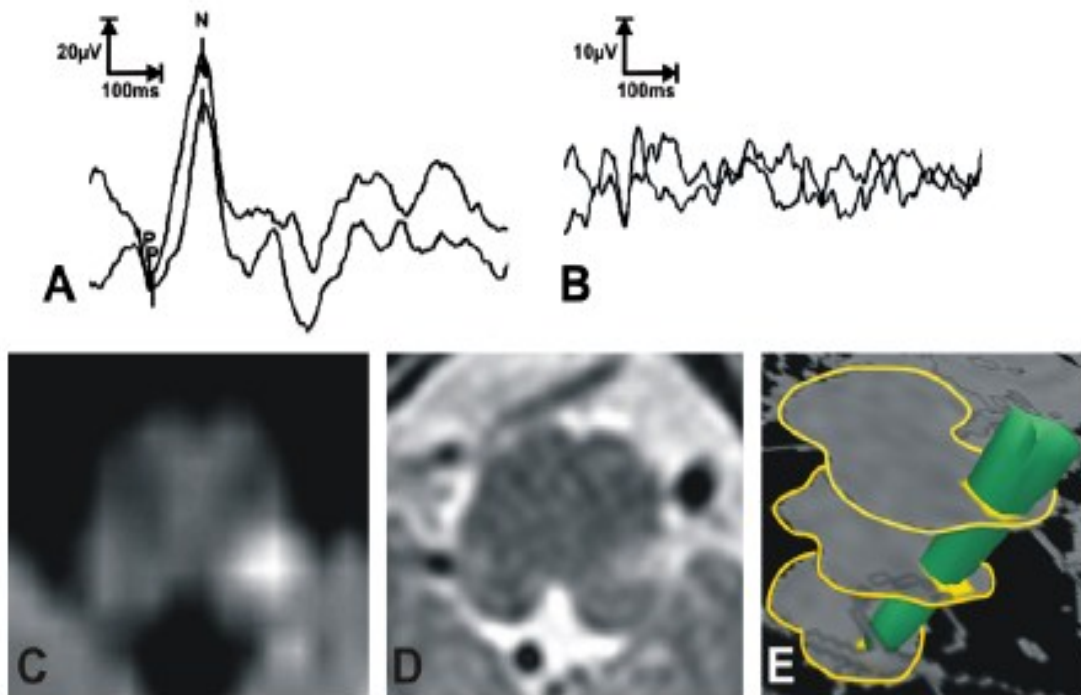


Abb. 10 Beispiel eines Patienten mit unilateral ausgefallenen VEMPs (A) Normales VEMP der rechten Seite. (B) Fehlendes VEMP der linken Seite. (C) Hyperintenses DWI-Signal der linken lateralen Medulla oblongata, als Zeichen eines akuten Hirnstamminfarktes. (D) Läsion im T2 gewichteten MRT. (E) Infarktgebiet als 3D – Projektion der rechten Seite des Referzhirnstamms (aus: Heide et al., 2010).

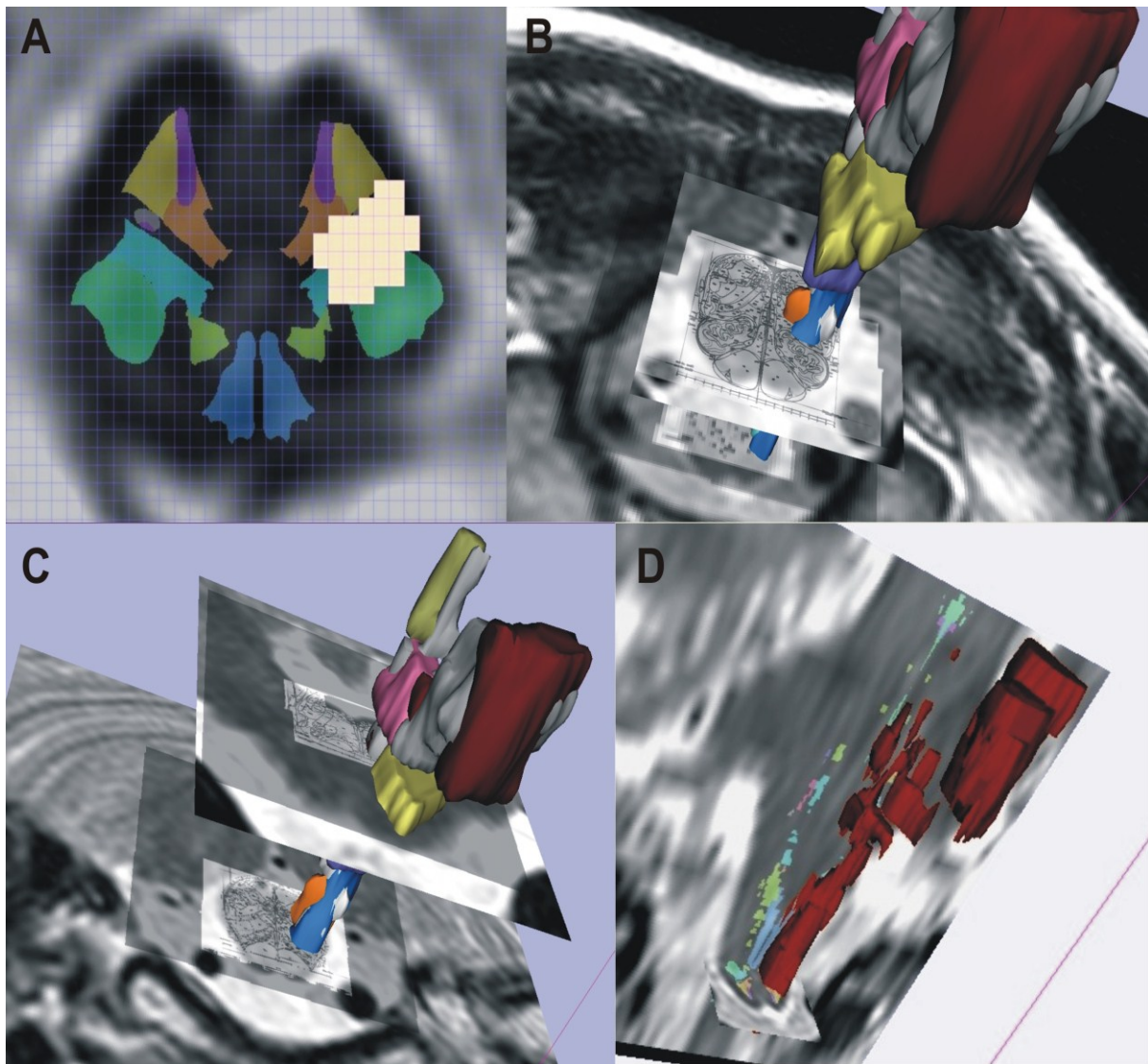


Abb. 11 Korrelation der Läsionsprofile mit den anatomischen Daten aus dem Hirnstammatlas nach Paxinos (Paxinos and Huang, 1995). A) Schnitt durch die Medulla oblongata mit angepasstem Hirnstammatlas. Das ischämische Areal (des Patienten in Abb. 10) ist auf der linken Seite markiert. B) und C) 3D-Ansichten der individuellen ischämischen Läsionen (markiert in verschiedenen Farben) bei Patienten mit pathologischen VEMPs mit Projektion auf die Medulla oblongata (B) und auf die Pons (C). Die Atlas-Daten sind als Templates visualisiert und auf den MRT-Datensatz des Referenzgehirns projiziert. D) Die Läsion assoziiert zu pathologischen VEMPs sind in Rot dargestellt und können über den Atlas den betroffenen anatomischen Strukturen zugeordnet werden.

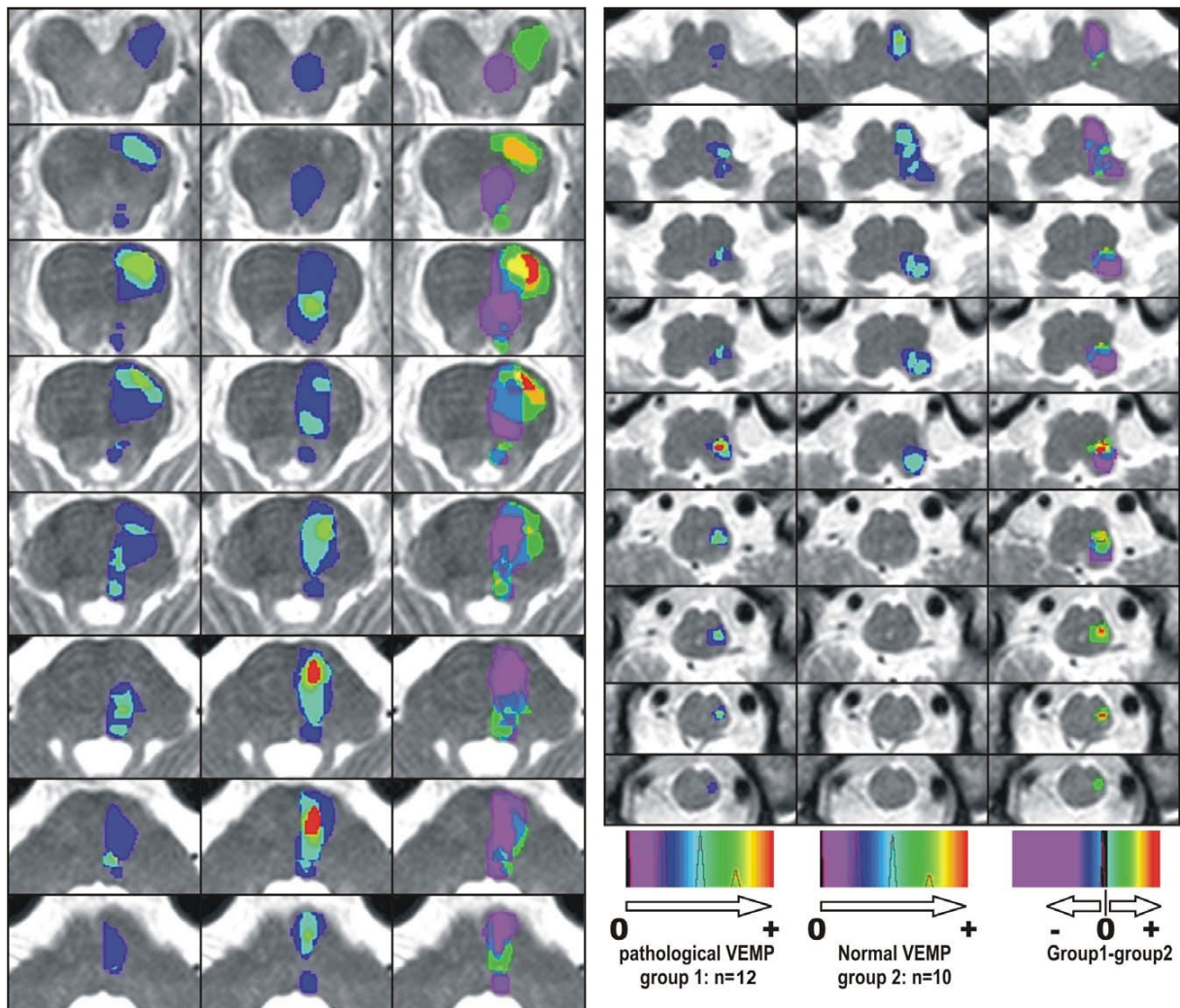


Abb. 12 Probabilistische Läsionskarten. Die linke Spalte zeigt Läsionsprofile von Patienten mit unilateralen pathologischen VEMPs (Gruppe1). Die mittlere Säule veranschaulicht Läsionsprofile von Patienten mit normalen VEMPs (Gruppe2). Die rechte Säule stellt eine Differenzkarte zwischen Gruppe 1 und 2 dar. Läsionen die zu keiner Veränderung der VEMPs führen, sind als kalte Farben dargestellt und solche, welche mit pathologischen VEMPs in Verbindung stehen, als warme Farben. Die Farbcodierung ist rechts unten dargestellt. (aus: Heide et al. 2010).

5.2. Korrelation der Läsionen zu anatomischen Strukturen

Die Korrelation der Läsionen zu anatomischen Strukturen, wurde durch die Projektion des digitalisierten Hirnstammatlas' nach Paxinos auf die Läsionskarten erreicht. Damit konnten die einzelnen Hirnstammstrukturen ermittelt werden, die im Bereich der Läsionen lagen, ohne dass diese unbedingt im MRT sichtbar sein müssen. Abb. 13 und 14 fassen die anatomischen Strukturen zusammen, deren Läsion mit pathologischen VEMPs assoziiert werden konnten. Es wird dabei die im Atlas von Paxinos verwendete Nomenklatur genutzt. In der Medulla oblongata kann eine Läsion des N. accessorius als Störgröße des efferenten Teils des VEMP-Reflexes gesehen werden. Außerdem waren in das medulläre Läsionsprofil der ventrale und dorsale Tractus spinocerebellaris, der Tractus spinothalamicus und die meisten Teile des medullären trigeminalen Systems eingeschlossen. Es zeigte sich, dass weder der ventrale noch der laterale Tractus vestibulospinalis im Läsionsgebiet der Medulla oblongata inbegriffen waren. In der Pons waren die meisten Läsionen dem anterolateralen Teil der pontinen Pyramidenbahn zugehörig. Weniger wurden Läsionen des Tegmentum der Pons, im Trapezkörper, im medialen Lemniscus sowie in den Vestibulariskerngebieten gefunden.

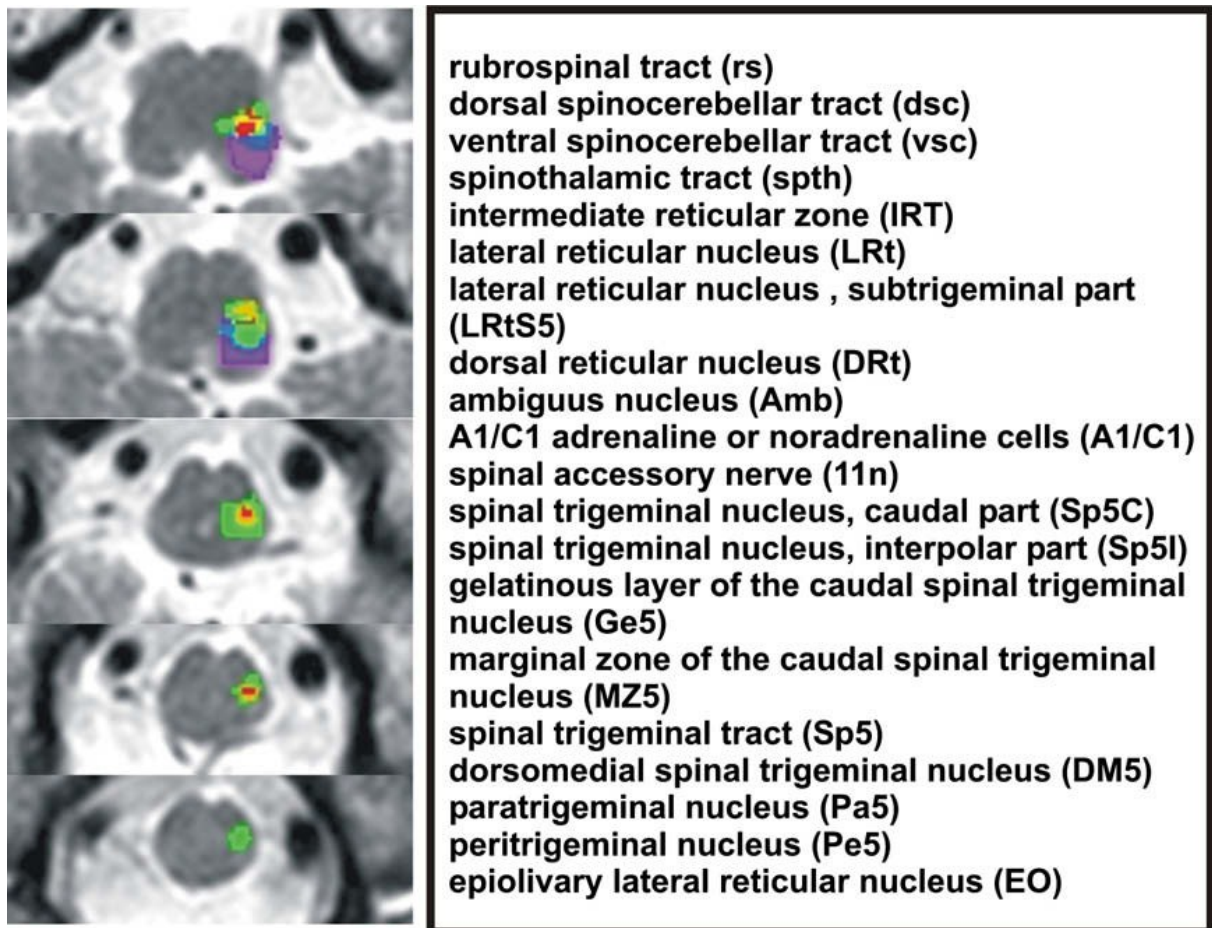
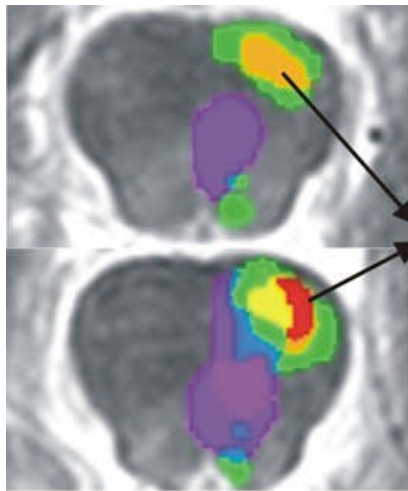
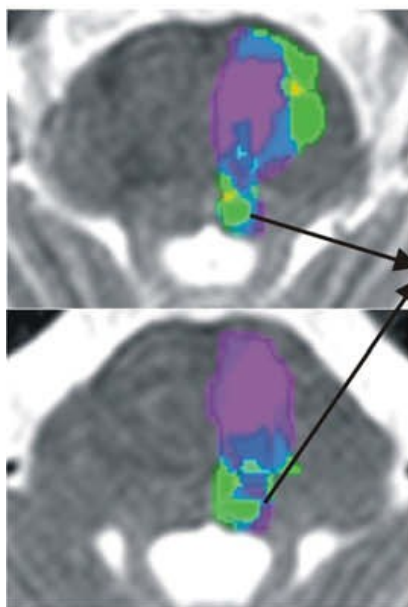


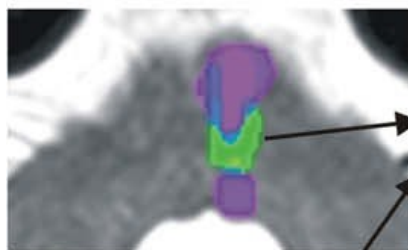
Abb. 13 Anatomische Strukturen aus dem Paxinos-Atlas, die den Läsionsprofilen der Medulla oblongata zugeordnet werden konnten (aus: Heide et al. 2010).



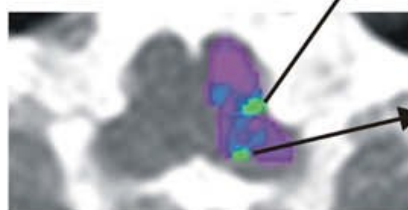
Pyramidal tract fibres (anterolateral)



cenral tegmental tract (ctg)
 central grey of the pons (CGPn)
 dorsal tegmental nucleus, central part (DTgC)
 laterodorsal tegmental nucleus (LDTg)
 ventral tegmental nucleus, principal part (VTgP)
 dorsomedial tegmental area (DMTg)
 ventrolateral tegmental area (VLTg)
 posterodorsal tegmental nucleus (PDTg)
 pontine reticular nucleus, oral part (PnO)
 locus coeruleus (LC)
 subcoeruleus nucleus dorsal part (SubCD)
 mesencephalic trigeminal nucleus (Me5)
 medial longitudinal fasciculuc (mlf)



trapezoid body (tz)
 nucleus of the trapezoid body (Tz)
 medial lemniscus (ml)
 medial periolivary nucleus (MPOI)
 medial superior olive (MSO)
 ventral periolivary nuclei (VPO)



medial vestibular nucleus (Mve)
 spinal vestibular nucleus (SpVe)
 cell group of the vestibular complex (Fve)

Abb. 14 Anatomische Strukturen aus dem Paxinos-Atlas, die den Läsionsprofilen der Pons zugeordnet werden konnten (aus: Heide et al. 2010).

5.3. Anwendung von Scores

Es konnte keine signifikante Schwäche des M. sternocleidomastoideus in Gruppe 1 und 2 beobachtet werden. Um die Möglichkeit eines unterschiedlichen Aktivierungsweges auf Grund einer Muskelschwäche auszuschließen, woraus ein Einfluss auf die VEMPs resultieren könnte, wurde der NIHSS Subscore für motorische Funktion der Gesichts- und Armfunktion verwendet, um beide Gruppen (1 und 2) miteinander zu vergleichen. Dazu wurde der Mann-Whitney U-Test verwendet. Es konnte keine statistisch signifikante Veränderung zwischen Gruppe 1 und 2 gefunden werden, weder in den Gesichts- ($p = 0.974$) und Arm- ($p = 0.497$) Motorik Score des NIHSS.

6 Diskussion

Schon in der Vergangenheit wurde die Analyse der VEMPs im Zusammenhang mit Hirnstammerkrankungen diskutiert (Chen and Young, 2003). Eine Pathologie wiesen die VEMPs bei Multipler Sklerose (Patkó et al., 2007; Versino et al., 2007) und Basilarismigräne (Liao and Young, 2004) auf. Dies sind allerdings Läsionen oder Funktionsstörungen, die disseminiert und anatomisch schlecht abgrenzbar sind.

Nur einzelne Fallstudien (Deftereos et al., 2006; Rosengren et al., 2007; Shin et al., 2009) beschreiben VEMP-Pathologien infolge umschriebener Hirnstammläsionen und es liegen bislang nur wenige Studien mit Gruppenanalysen vor (Itoh et al., 2001; Deftereos et al., 2008). Daraus ließ sich ableiten, dass die VEMPs ein nützliches diagnostisches Werkzeug zur Identifikation unterer Hirnstammläsionen sein könnten, insbesondere in der Region der lateralen Pons und der oberen Medulla oblongata.

Im Gegensatz dazu zeigten Pollak et al. (2006), dass Kleinhirnininfarkte keinen Einfluss auf VEMPs (19 Patienten) hatten. Es konnte aber auch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen 15 Patienten mit unteren Hirnstamminfarkten und 53 normalen Kontrollen gefunden werden. Bei einzelnen Patienten mit Hirnstamminfarkten wurden pathologische VEMPs gefunden, während andere normale Potentiale aufwiesen.

Für Lokalisationszwecke wurden in dieser Studie die Läsionsprofile von Patienten mit normalen VEMPs mit Läsionen von Patienten mit pathologischen VEMPs verglichen. Läsionsprofile gesunder Patienten sollten Informationen über anatomische Strukturen liefern, deren Läsion scheinbar nicht zu einer Funktionsstörung des VEMP-Reflexes führen. Außerdem unterstützt die Verwendung des anatomischen Atlases, die Identifikation anatomischer Strukturen detailgenauer als MR-Daten allein.

Zu beachten ist, dass die Strukturen, welche in den Läsionsstudien gefunden werden, nicht notwendigerweise mit der funktionellen Störung korrelieren müssen, weil diese Strukturen zwar in das Schädigungsareal mit eingeschlossen sein könnten, aber nur zufällig durch das betroffene Gefäßgebiet eingeschlossen ist und den funktionellen Ausfall nicht bedingt. Deswegen muss die Plausibilität seitens der Anatomie geprüft werden im Hinblick eines Zusammenhangs zwischen Anatomie der Läsionen und klinischer Störung.

Beidseitig fehlende VEMPs wurden bei 7 Patienten gefunden. Bekannt ist, dass Amplituden und Latenz der Potentiale altersabhängig sind (Welgampola and Colebatch, 2001; Basta et al., 2007). Bilateral fehlende VEMPs können bei Gesunden über 60 Jahren gemessen werden (Welgampola and Colebatch, 2005). Dies ist dem altersbedingten Haarzellverlust oder anderen Veränderungen des vestibulären Systems auf Grund des Lebensalters geschuldet. Patienten mit beidseitig fehlenden VEMPs wurden deshalb aus der Studie ausgeschlossen. Die Läsionsprofile dieser 7 Patienten zeigten keine systematische Läsionsanatomie, aus diesem Grund ist es sehr unwahrscheinlich, dass eine umschriebene zentrale Läsion bilateral abwesende VEMPs verursachen kann.

Die peripher vestibuläre Funktionsstörung ist der Hauptgrund pathologischer VEMPs. In dieser Studie wurde eine periphere Vestibulopathie oder Hörverlust als Ausschlusskriterien gewertet. Die Studie scheint dadurch beschränkt, dass diese Funktionen nicht genauer getestet wurden beispielsweise durch Audiometrie und kalorimetrische Tests. Bilateral symmetrische Latenzen der AEP bei Patienten mit asymmetrischer VEMP-Pathologie zeigten zumindest keine asymmetrische Dysfunktion des peripher auditorischen Systems auf.

Eine weitere Einschränkung könnte dadurch bestehen, dass die ischämischen Läsionen, welche im MR gezeigt wurden, auch die funktionale Penumbra mit einschließen, da alle Tests in der ersten Woche des Schlaganfallereignisses durchgeführt wurden.

Wir konnten zeigen, dass pathologische VEMPs nicht nur durch Läsionen des unteren Hirnstammes ausgelöst werden, sondern auch von Läsionen verursacht sein können, die von der Medulla oblongata bis zum Mesencephalon reichen.

Der afferente Teil des Reflexes wird zum Ncl. vestibularis geleitet auf Ebene der unteren lateralen Pons. Der efferente Teil verläuft über den Ncl. accessorius auf Höhe der Medulla oblongata (Colebatch et al., 1994). Demzufolge fanden wir Patienten mit Läsionen des Ncl. vestibularis auf Ebene der lateralen tiefer gelegenen Pons oder Schäden des N. accessorius im Bereich der lateralen Medulla oblongata.

Es gibt nur wenige Informationen über die Anatomie des Tractus vestibularis lateralis beim Menschen (Nathan et al., 1996; Brodal, 1981), dennoch konnten Ähnlichkeiten in der Anatomie des vestibulären Systems zwischen Mensch und Katze beobachtet werden (Brodal, 1981), wo es tierexperimentelle Befunde gibt.

Die Wirkungen des Tractus vestibularis lateralis ausgehend vom Ncl. vestibularis lateralis Deiters auf die spinalen Fasern sind hauptsächlich exzitatorisch. Daraus wurde gefolgert, dass der Tractus vestibulospinalis medialis die Leitungsbahn enthält, welche für die hemmenden Effekte des VEMP-Reflexes verantwortlich ist (Shin et al., 2009; Kushiro et al., 1999). Der Tractus vestibularis medialis entspringt aus den anderen drei Vestibulariskernen und verläuft mit dem Fasciculus longitudinalis medialis durch den Hirnstamm (Nieuwenhuys und Voogd, 1988).

In unseren Patientengruppen konnte keine Läsion des Fasciculus longitudinalis medialis im unteren Hirnstamm gezeigt werden, lediglich in der mittleren Pons oberhalb der Ebene des Ncl. vestibularis.

Aus früheren anatomischen Betrachtungen wurden nur Läsionen der unteren Pons und höher gelegenen Medulla oblongata mit Störungen der VEMPs in Verbindung gebracht (Welgampola et al., 2005). Wir konnten aber in dieser Studie zeigen, dass Defekte der höheren Pons mit einer Läsion des Tractus pyramidalis im hohen ventrolateralen Teil fähig sind, pathologische VEMPs zu erzeugen. Bisher wurde dies noch nicht in der Literatur beschrieben.

Die Lokalisation der Läsionen im ventrolateralen Bereich (nicht dorsomedial) der Ponsbasis entspricht der Lokalisation der kortikobulbären (Kataoka et al., 2003) und kortikofazialen (Urban et al., 2001) Fasern. Theoretisch könnte ein solcher Zusammenhang aber auch artifiziell entstehen, wenn Defekte der unteren Pons oder der Vestibulariskerne auf Grund des vaskulären Versorgungsmusters zusätzlich Läsionen generieren, die bis zur oberen Pons reichen.

Es wurde deshalb noch einmal eine Einzelfallanalyse der Patienten mit Ponsinfarkten durchgeführt: Vier Patienten waren durch obere paramediane Ponsinfarkte betroffen ohne zusätzlichen Infarkt der unteren Pons oder der Vestibulariskerngebiete (Patient 2, 4, 10, 12, siehe Tab. 1). Dadurch wurde ausgeschlossen, dass diese Region durch vaskuläre Versorgungsmuster unspezifisch in die Läsionsprofile aufgenommen wurde. Keiner der Patienten hatte multiple Herde, es waren ausschließlich unilokuläre, lakunäre Hirnstamminfarkte.

Es kann angenommen werden, dass pathologische VEMPs auch durch eine Pyramidenbahnläsion verursacht werden können. Die Hypothese, dass eine unterschiedliche Aktivierungsstrategie infolge einer Muskelschwäche die VEMP-Änderungen hervorrufen könnte, wurde durch die Beobachtung widerlegt, dass keine

signifikanten Unterschiede zwischen NIHSS Scores für die motorische Funktion der Gesichts- und Armfunktion zwischen Patienten mit pathologischen und normalen VEMPs bestanden. Ein ähnlicher „supravestibulärer“ Pathomechanismus könnte auf einen Einfluss des pontinen Tegmentum oberhalb der Ebene der Vestibulariskerne, der Fasciculus longitudinalis medialis eingeschlossen, zurückzuführen sein.

Zusammenfassend kann man sagen, dass pathologische VEMPs von Läsionen des Hirnstammes produziert werden können, die von der Medulla oblongata bis zum Mesencephalon reichen. Die Hauptlokalisation der Läsionen, welche anormale VEMPs erzeugen, sind die laterale Medulla oblongata mit N. accessorius und die ventrolaterale Basis der oberen Pons (Teile des Pyramidaltrakts eingeschlossen), aber auch das Tegmentum der unteren Pons (Vestibulariskern eingeschlossen). Darüber hinaus können die VEMPs auch durch Effekte beeinflusst werden, die durch Läsionen oberhalb der Ebene der Vestibulariskerne hervorgerufen sind.

Vom klinischen Gesichtspunkt aus betrachtet, bedeutet dies aber auch, dass anormale VEMPs nicht nur durch eine periphere Vestibulopathie, sondern auch durch Hirnstammläsionen hervorgerufen werden. Das ist unbedingt in der klinischen Interpretation der VEMP-Untersuchung mit einzubeziehen, gerade wenn eine Unterscheidung zwischen peripher vestibulären und zentral-neurologischen Schwindel erfolgen soll.

7 Schlussfolgerungen

Die vorliegende Studie konnte einen Zusammenhang zwischen den anatomischen Lokalisationen von Hirnstammläsionen und den daraus resultierenden Veränderungen der VEMPs zeigen.

Wenngleich die Verschaltung der VEMPs im Hirnstamm noch nicht vollständig verstanden wird, konnte festgestellt werden, dass auf Grund der gemessenen Latenz der VEMPs es sich um einen disynaptischen oder oligosynaptischen Reflex handelt (Colebatch et al., 1994). Hierbei ist der Ncl. vestibularis als afferenter Schenkel und der Ncl. accessorius als efferenter Schenkel des Reflexes zu sehen. Es wird einerseits angenommen, dass der Reflex über ipsilaterale deszendierende Bahnen über den lateralen vestibulospinalen Trakt verläuft. (Colebatch et al., 1994). Andere Studien postulieren eine Verbindung zwischen dem Ncl. vestibularis und dem Ncl. accessorius über den medialen vestibulären Trakt (Watson and Colebatch, 1998). Meist sind die peripher vestibulären Störungen die Ursache für anormale VEMPs.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass pathologische VEMPs durch Hirnstammläsionen erzeugt werden können, die von der Medulla oblongata bis zum Mesencephalon reichen können. Dabei fanden sich Patienten mit Läsionen des Ncl. vestibularis auf Höhe der lateral distalen Pons oder Schäden des N. accessorius in der lateralen Medulla oblongata.

Insbesondere auch Läsionen in oberen Regionen der Pons, die Pyramidenbahn im oberen ventrolateralen Teil einschließend, sind in der Lage, pathologische VEMPs zu erzeugen. Dies ist ein neuer Aspekt und wurde bisher noch nicht in der Literatur erwähnt.

Vom klinischen Gesichtspunkt aus betrachtet, können anormale VEMPs nicht nur durch eine periphere Vestibulopathie, sondern auch durch Hirnstammläsionen hervorgerufen werden. Das ist unbedingt in der klinischen Interpretation der VEMP-Untersuchung mit einzubeziehen.

Literaturverzeichnis

- Akin FW, Murnane OD, Panus PC, Caruthers SK, Wilkinson AE, Proffitt TM. 2004. The influence of voluntary tonic EMG level on the vestibular-evoked myogenic potential. *J Rehab Res Dev*, 41:473-480.
- Axer H, Grässel D, Brämer D, Fitzek S, Kaiser WA, Witte OW, Fitzek C. 2007. Time course of diffusion imaging in acute brainstem infarcts. *J Magn Reson Imaging*, 26:905-912.
- Basta D, Todt I, Ernst A. 2007. Characterization of age-related changes in vestibular evoked myogenic potentials. *J Vestib Res*, 17:93-98.
- Boenninghaus H-G, Lenarz T. 2001. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. 11. Aufl., Heidelberg: Springer Verlag, 28-30
- Brodal A. 1981. Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine. Oxford University Press, New York.
- Chen C, Young Y. 2003. Vestibular evoked myogenic potentials in brainstem stroke. *Laryngoscope* 113, 990-993.
- Colebatch JG, Halmagyi GM. 1992. Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation. *Neurology*, 42:1635-1636.
- Colebatch JG, Halmagyi GM, Skuse NF. 1994. Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocollic reflex. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatr*, 57:190-197.
- Colebatch JG, Rothwell JC. 2004. Motor unit excitability changes mediating vestibulocollic reflexes in the sternocleidomastoid muscle. *Clin Neurophysiol*, 115:2567-2573.
- Debatisse D, Pralong E, Guerit JM, Bisdorff A. 2005. Recording click-evoked myogenic potentials (CEMPs) with a setup for brainstem auditory evoked potentials (BAEPs). *Neurophysiol Clin*, 35:109–117

- Deftereos SN, Panagopoulos G, Eleftheriadou A, Korres S, Georgonikou D, Kandiloros D, Karageorgiou CE. 2008. Using vestibular evoked myogenic potentials to localise brainstem lesions. A preliminary report. *B-ENT*, 4:215-219.
- Deftereos SN, Panagopoulos G, Gryllia M, Georgonikou D, Polyzoi M, Kechagias E, Aessopos A, Karageorgiou CE. 2006. Neurophysiological monitoring of brainstem function in a patient with Wallenberg syndrome, using Vestibular Evoked Myogenic Potentials. *Neurol Neurophysiol Neurosci*, 3.
- Eleftheriadou A, Deftereos SN, Zarikas V, Panagopoulos G, Korres S, Sfetsos S, et al. 2008. Vestibular evoked myogenic potential eliciting in normal subjects: comparison of four different methods. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 37:704–711.
- Ferber-Viart C, Duclaux R, Colleaux B, Dubreuil C. 1997. Myogenic vestibular evoked potential in normal subjects: comparison between responses obtained on sternomastoid and trapezius muscles. *Acta Otolaryngol*, 117:472-481.
- Fitzek S, Baumgärtner U, Marx J, Joachimski F, Axer H, Witte OW, Fitzek C. 2006. Pain and itch in Wallenberg's syndrome: anatomical-functional correlations. *Suppl Clin Neurophysiol* 58:187-194.
- Gacek M. 2001. N. vestibularis inferior und superior. *Audiol. Neurotol.*, 6:260.
- Gering DT, Nabavi A, Kikinis R, Hata N, O'Donnell L J, Grimson WE, Jolesz FA, Black PM, Wells WM. 2001. An integrated visualization system for surgical planning and guidance using image fusion and an open MR. *J Magn Reson Imaging*, 13:967-975.
- Heide G, Luft B, Franke J, Schmidt P, Witte OW, Axer H. 2010. Brainstem representation of vestibular evoked myogenic potentials. *Clin Neurophysiol.*, 121:1102-1108.

- Heide G, Freitag S, Wollenberg I, Iro H, Schimrigk K, Dillmann U. 1999. Click evoked myogenic potentials in the differential diagnosis of acute vertigo. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:787-790.
- Helms J. 1994. *Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis*. Stuttgart, New York: Thieme-Verlag.
- Hong SM, Yeo SG, Kim SW, Cha CI. 2008. The results of vestibular evoked myogenic potentials, with consideration of age-related changes, in vestibular neuritis, benign paroxysmal positional vertigo, and Meniere's disease. *Acta Otolaryngol*, 128:861-865.
- Itoh A, Kim YS, Yoshioka K, Kanaya M, Enomoto H, Hiraiwa F, Mizuno M. 2001. Clinical study of vestibular-evoked myogenic potentials and auditory brainstem responses in patients with brainstem lesions. *Acta Otolaryngol Suppl* 545:116-119.
- Janzen J, Schlindwein P, Bense S, Bauermann T, Vucurevic G, Stoeter P, Dieterich M. 2008. Neural correlates of hemispheric dominance and ipsilaterality within the vestibular system. *Neuroimage* 42:1508-1518.
- Kataoka S, Miaki M, Saiki M, Saiki S, Yamaya Y, Hori A, Hirose G. 2003. Rostral lateral pontine infarction: neurological/topographical correlations. *Neurology*, 61:114-117.
- Kim-Lee Y, Ahn JH, Kim YK, Yoon TH. 2009. Tone burst vestibular evoked myogenic potentials: diagnostic criteria in patients with Meniere's disease. *Acta Otolaryngol*, 129:924-8
- Kushiro K, Zakir M, Ogawa Y, Sato H, Uchino Y. 1999. Saccular and utricular inputs to sternocleidomastoid motoneurons of decerebrate cats. *Exp Brain Res*, 126:410-416.
- Liao L, Young Y. 2004. Vestibular evoked myogenic potentials in basilar artery migraine. *Laryngoscope* 114:1305-1309.
- Mai JK. 2010. *Vestibularapparat [Vorlesungsmaterialien]*. Düsseldorf: Universitätsklinikum – Institut für Anatomie 1.

- Nathan PW, Smith M, Deacon P. 1996. Vestibulospinal, reticulospinal and descending propriospinal nerve fibres in man. *Brain*, 119:1809-1833.
- Nieuwenhuys R, Voogd J, Van Huijzen C. 1988. *The Human Central Nervous System*. Berlin: Springer-Verlag.
- Patkó T, Simó M, Arányi Z. 2007. Vestibular click-evoked myogenic potentials: sensitivity and factors determining abnormality in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 13:193-198.
- Paxinos G, Huang X. 1995. *Atlas of the human brainstem*. Academic Press, San Diego.
- Pollak L, Kushnir M, Stryjer R. 2006. Diagnostic value of vestibular evoked myogenic potentials in cerebellar and lower-brainstem strokes. *Neurophysiol Clin*, 36:227-33.
- Rosengren SM, Nogajski JH, Cremer PD, Colebatch JG. 2007. Delayed vestibular evoked responses to the eyes and neck in a patient with an isolated brainstem lesion. *Clin Neurophysiol*, 118:2112-2116.
- Schlindwein, P., Mueller, M., Bauermann, T., Brandt, T., Stoeter, P., Dieterich, M., 2008. Cortical representation of saccular vestibular stimulation: VEMPs in fMRI. *Neuroimage* 39, 19-31.
- Schünke M, Schulte E, Schumacher U. 2006. *Vestibulariskerne, Topik und zentrale Verbindungen*. Stuttgart, New York: Thieme-Verlag)
- Shin J, Song H, Koo J, Lee H, Kim JS. 2009. Abnormal vestibular evoked myogenic potentials in medial medullary infarction. *J Clin Neurol*, 5:101-103.
- Urban PP, Wicht S, Vucorevic G, Fitzek S, Marx J, Thömke F, Mika-Grüttner A, Fitzek C, Stoeter P, Hopf HC. 2001. The course of corticofacial projections in the human brainstem. *Brain*, 124:1866-1876.
- Vabulaité E. 2007. *Vestibulär evozierte myogene Potentiale (VEMP) im Vergleich von Klick-Reizen und Burst-Reizen [Dissertation]*. München: Technische Universität.

- Versino M, Ranza L, Colnaghi S, Alloni R, Callieco R, Romani A, Bergamaschi R, Pichiecchio A, Bastianello S, Cosi V. 2007. The N3 potential compared to sound and galvanic vestibular evoked myogenic potential in healthy subjects and in multiple sclerosis patients. *J Vestib Res*, 17:39-46.
- Watson SR, Colebatch JG. 1998. Vestibulocollic reflexes evoked by short-duration galvanic stimulation in man. *J Physiol (Lond.)*, 513:587-597.
- Welgampola MS, Colebatch JG. 2001. Vestibulocollic reflexes: normal values and the effect of age. *Clin Neurophysiol*, 112:1971-1979.
- Welgampola MS, Colebatch JG. 2005. Characteristics and clinical applications of vestibular-evoked myogenic potentials. *Neurology*, 64:1682-1688.

A Anhang

A.1 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Allen bedanken, die mich auf dem Weg bis zur Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med H. Axer für die Bereitstellung des Themas der Promotionsarbeit und die gute Unterstützung, vor allem in sämtlichen Fragen der Slicer-Verarbeitung, sowie die Bereitstellung der MRT-Bilder.

Weiter möchte ich Herrn Dr. med. G. Heide für die Durchsicht und Korrektur der Patientendaten danken.

Herzlichst danke ich meinen Eltern für die grenzenlose Geduld, ihr Vertrauen und ihre Fürsorge.

Meinem Mann danke ich für die technische Unterstützung und ebenfalls für die vielen geduldigen Momente.

A.2 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind, mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Prof. Dr. H. Axer, Prof. Dr. O. W. Witte,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde,

Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Reichenbach, am 20. Dezember 2011

Unterschrift des Verfassers